



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Sobrecarga Oral de Glucosa de 100 gramos en el diagnóstico de Diabetes Gestacional. Estudio desde el punto de vista fisiopatológico.

100 g oral glucose tolerance test for the diagnosis of gestational diabetes. A study from a physiopathological point of view.

Autor

**Beatriz Ortega Aguilar**

Director

**Diana Boj Carceller**

Facultad de Medicina  
2016

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
1.1 Epidemiología .....	4
1.2 Patogenia .....	5
1.3 Cribado .....	8
1.4 Diagnóstico .....	9
1.5 Tratamiento .....	13
1.6 Evaluación postparto.....	15
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA</b> .....	<b>18</b>
Tabla 1. Características demográficas de la muestra. Distribución de frecuencias. ....	18
<b>4.2 PREVALENCIA DE DG SEGÚN EL CRITERIO APLICADO</b> .....	<b>19</b>
Gráfico 1. Prevalencias DG según criterios diagnósticos .....	19
<b>4.3 ANÁLISIS DESDE UNA PERSPECTIVA FISIOPATOLÓGICA</b> .....	<b>20</b>
Tabla 2. Evolución de la glucosa plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de NDDG. ....	20
Gráfico 2. Evolución de la glucosa plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de NDDG. ....	20
Tabla 3. Evolución de la insulina plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de NDDG. ....	21
Gráfico 3. Evolución de la insulina plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de NDDG. ....	21
Tabla 4. Evolución del péptido C durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de NDDG. ....	22
Gráfico 4. Evolución de la insulina plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de NDDG. ....	22
Tabla 5. Evolución de la glucosa plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de CC. ....	23
Gráfico 5. Evolución de la glucosa plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de CC. ....	23
Tabla 6. Evolución de la insulina plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de CC. ....	24
Gráfico 6. Evolución de la insulina plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de CC. ....	24
Tabla 7. Evolución del péptido C durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de CC. ....	25
Gráfico 7. Evolución del péptido C durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de CC. ....	25
<b>4.4 ESTUDIO DE POSIBLES FACTORES RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO DE DG</b> .....	<b>26</b>
Tabla 8. Edad materna y diagnóstico de DG .....	26
Tabla 9. Leptina y diagnóstico de DG.....	26
Tabla 10. IMC y diagnóstico de DG .....	27
Tabla 11. HOMA-IR y diagnóstico de DG.....	27
Tabla 12. Peso al nacer del recién nacido y diagnóstico de DG .....	27
Tabla 13. Vía de parto y diagnóstico de DG .....	28
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>29</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>32</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>33</b>

## RESUMEN

Introducción y objetivos: La diabetes gestacional (DG) es un trastorno metabólico por una insulinoresistencia y un deterioro de la secreción de insulina. El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar la fisiopatología de la diabetes gestacional a través de la prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 100g (gold standard) y también estudiar la influencia en la prevalencia de DG según el tipo de criterio diagnóstico empleado. Secundariamente se valoró las alternativas que existen hoy en día a dicha prueba diagnóstica.

Material y métodos: Se estudió una cohorte de 65 mujeres embarazadas con test de O'Sullivan positivo. Se les realizó a todas ellas la prueba de SOG 100g y se analizó sus valores según diferentes criterios diagnósticos (NDDG, CC y HAPO), para comparar la prevalencia en función de emplear unos criterios u otros. La SOG nos clasificó a las pacientes en tres grupos: no diabetes gestacional, intolerancia a la glucosa y diabetes gestacional.

Resultados: De las 65 pacientes estudiadas, 6 de ellas se analizaron aparte por ser gestaciones gemelares. 11 de las 59 pacientes (19%) tenían DG aplicando los criterios de la NDDG. Mientras que un 24% de las pacientes se clasificaron en el grupo de intolerantes a la glucosa. Aplicando los criterios CC habría un 36% de pacientes con DG, mientras que solo un 17% serían clasificadas como intolerantes a la glucosa. En cuanto al análisis del perfil de las curvas, hubo mayores niveles de insulina y péptido C en las que tenían un metabolismo hidrocarbonado anormal.

Conclusiones: La diabetes gestacional es una enfermedad producida por la insulinoresistencia y un cierto grado de deterioro de la secreción de insulina que podemos diagnosticar mediante el test de SOG en el cual valoramos la respuesta metabólica ante la ingesta de glucosa. Si empleamos criterios diagnósticos más estrictos se reduce la prevalencia de la enfermedad, reduciendo por consiguiente caer en incidencias epidémicas. Se valoraron tres alternativas a la SOG: desayuno estandarizado, hemoglobina glicosilada y fructosamina sin encontrar ninguna lo suficientemente sensible y específica como para sustituir a la SOG.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes Gestacional, Sobrecarga Oral de Glucosa, Fisiopatología, NDDG, Hemoglobina glicosilada.

## ABSTRACT

Introduction and aims: Gestational diabetes (GD) is a metabolic disorder caused by insulin resistance and a defect in insulin secretion. The main aim of our study was to analyze the physiopathology of gestational diabetes through the 100 g oral glucose tolerance test (OGTT), which is the gold standard, and also to study the prevalence of DG in function of the type of diagnostic criteria used. Secondly, we studied the alternatives to the OGTT that exist nowadays.

Subjects and methods: A cohort of 65 pregnant women were studied with positive O' Sullivan's test. We performed the 100g OGTT and their values were analyzed according to different diagnostic criteria to compare the prevalence depending on the use of more or less strict criteria. The results of the OGTT classified the patients into three groups: normal metabolism, gestational impaired glucose tolerance and gestational diabetes.

Results: Of the 65 patients studied, 6 out of 65 patients were analyzed separately because they had twin gestations. 11 out of 59 patients (19%) had GD applying the criteria of NDDG, which are currently used in Spain. 24% of patients were classified into the group of gestational impaired glucose tolerance. Using the CC criteria we would have expected that 36% of patients have had DG, while only 17% would be classified as gestational impaired glucose tolerant. Regarding to the analysis of the curve profile, the levels of insulin and C-peptide were higher in those with an abnormal carbohydrate metabolism.

Conclusions: Gestational diabetes is a disease caused by insulin resistance and a certain degree of deterioration in the insulin secretion. If we use stricter diagnostic criteria, the prevalence of the disease will be reduced, therefore it will avoid falling in an epidemic incidence. We also have discussed three alternatives to the OGTT: standardized breakfast, HbA1c and fructosamine without finding enough sensibility and specificity in anyone of them to be able to replace the OGTT.

KEY WORDS: Gestational Diabetes, Oral Glucose Tolerance Test, Physiopathology, NDDG, HbA1c.

---

# 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico por un defecto en la secreción de insulina en las células  $\beta$  del páncreas. La insulina es una hormona que es secretada en respuesta al aumento de los niveles de glucosa en sangre y permite que la mayoría de las células del cuerpo absorban la glucosa de la sangre para usarlo como energía, para convertirla en otras moléculas necesarias o para almacenaje. La insulina es el principal causante de la conversión de glucosa en glucógeno para el almacenaje en el hígado y en las células musculares. Una consecuencia de la reducción de secreción de insulina o de la reducción de acción de la insulina es la hiperglucemia, es decir, niveles altos de glucosa en sangre.<sup>1</sup>

Se puede clasificar en varios tipos<sup>7</sup>:

- Tipo 1: es de patogenia generalmente autoinmune, debido a la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas. Ello lleva a una deficiencia insulínica y van a requerir tratamiento insulínico imprescindible<sup>3</sup>. Suele diagnosticarse en la edad juvenil.<sup>1</sup>
- Tipo 2: no es de patogenia autoinmune, tienen una reserva pancreática conservada. Se debe a la pérdida de secreción de insulina en el contexto de una resistencia a la insulina<sup>7</sup>. Habitualmente presentan sobrepeso u obesidad. El tratamiento puede ser dieta y ejercicio, antidiabéticos orales y/o insulina.<sup>3</sup>
- Diabetes gestacional (DG) es la que aparece o se reconoce por primera vez durante la gestación, en el segundo o tercer trimestre<sup>7</sup>. La diabetes gestacional se traduce en una resistencia a la insulina durante el embarazo. Es la complicación metabólica más frecuente en gestantes.<sup>3</sup>
- Otros tipos, como la MODY<sup>7</sup>.

## 1.1 Epidemiología

La prevalencia de DG oscila entre un 7% y un 14%, dependiendo de la población estudiada (factores raciales, geográficos y hábitos dietéticos, asociados directamente a la prevalencia de diabetes tipo 2) y de la estrategia diagnóstica empleada. En los países mediterráneos se han encontrado tasas de diabetes gestacional relativamente elevadas, siendo su prevalencia de 8,8% de DG según un estudio multicéntrico realizado en España.<sup>8</sup>

Entre los principales factores de riesgo asociados a la presentación de DG se encuentran: edad materna (mayor de 30 años), obesidad, antecedentes familiares de diabetes y personales de DG en embarazos previos, y la pertenencia a grupos étnicos con elevada prevalencia de diabetes, como latinoamericanos, nativos americanos, asiáticos o afroamericanos.

Otros factores que se han considerado que pueden conllevar también riesgo de aparición de DG son: la multiparidad, el nacimiento de hijos con elevado peso, el antecedente de macrosomía fetal, las pérdidas perinatales inexplicadas, hijos con malformaciones, talla baja, menarquia retrasada o síndrome de ovario poliquístico.

## 1.2 Patogenia

En la embarazada normal, desde el comienzo del segundo trimestre, se va desarrollando un aumento de la resistencia a la insulina y, secundariamente, una disminución de la tolerancia a la glucosa. La etiología del cambio en la sensibilidad a la insulina durante la gestación no está aclarada. La hipótesis más aceptada es que esta situación de diabetogenicidad puede estar en relación con un aumento de la resistencia periférica a la insulina, localizada en el ámbito del postreceptor y mediada, probablemente, por los elevados niveles en plasma de hormonas diabetógenas (prolactina, lactógeno placentario, progesterona y, especialmente, cortisol), así como por las mayores demandas energéticas y de insulina necesarias para que se produzca el incremento ponderal.<sup>2</sup>

Debido a que la insulina juega un importante papel en el desarrollo de la diabetes gestacional, es importante conocer el mecanismo de acción de la insulina. La insulina es una hormona peptídica de 5.8 KDa, que es secretada por las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos de Langerhans en respuesta a niveles elevados de glucemia. Su principal función es mantener la concentración de glucosa en sangre en un rango normal, entre 80-105 mg/dL, favoreciendo la entrada y almacenamiento de la glucosa en el músculo y tejido adiposo, favoreciendo su almacenamiento en el hígado e inhibiendo la producción de glucosa. Además tiene efectos mitogénicos que van a promover la división y el crecimiento celular.<sup>10</sup>

El mejor método para determinar la secreción de insulina prehepática se basa en la medición de las concentraciones de péptido C.<sup>11</sup> El péptido C es un producto de degradación que se crea cuando se produce y se secreta la insulina y permite establecer la reserva secretora de insulina.<sup>14</sup>

Durante el primer trimestre del embarazo y las etapas iniciales del segundo, se eleva la sensibilidad a la insulina, lo que se ha atribuido a las mayores concentraciones de estrógenos circulantes. Este hecho origina una expansión del tejido adiposo junto con un incremento de los depósitos de energía, sobre todo del tejido adiposo; pero es a partir de las semanas 24 a 28 de gestación, cuando se produce un aumento de la resistencia a la insulina de forma paulatina, que puede alcanzar los niveles observados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.<sup>10</sup>

A partir de la semana 7 en que comienza la elevación de la hormona lactógeno placentaria y el cortisol materno, comienza el aumento de la resistencia insulínica que llega a su máxima expresión en el 3º trimestre. Se ha encontrado una reducción de la sensibilidad insulínica de más del 50% durante el 3º trimestre comparado con el 1º trimestre. El cortisol y la hormona lactógeno placentaria son diabetogénicos y el momento de su máximo efecto se manifiesta en la 26 semana de gestación. La progesterona, otra hormona antiinsulínica ejerce su máxima acción en la semana 32. Por lo dicho, la 26 y la 32 semanas de gestación son de gran trascendencia desde el punto de vista metabólico y esto condujo a normatizar en este momento el estudio del metabolismo hidrocarbonado durante el embarazo.<sup>9</sup>

Otros factores que contribuyen al aumento de la resistencia insulínica son la elevación de los ácidos grasos libres procedentes de la lipólisis y un ineficiente acoplamiento entre la activación del receptor de insulina y la traslocación de los GLUT 4 a la superficie celular.<sup>2</sup> El transportador

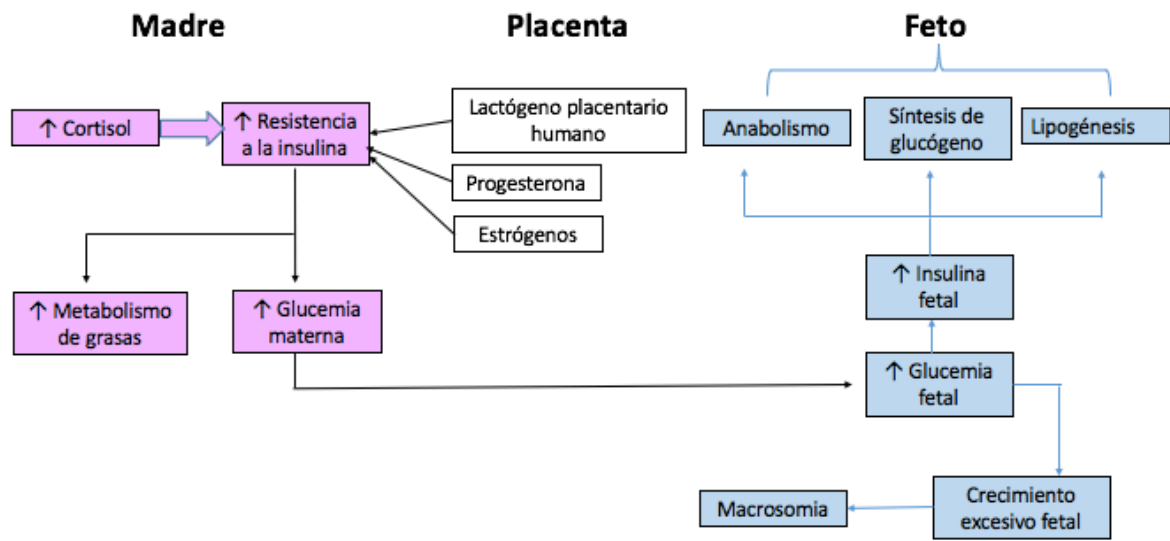
de glucosa GLUT-4 está disminuido en el tejido adiposo de mujeres embarazadas y aún es menor en gestantes con diabetes gestacional, con una reducción de hasta el 40-50 % en la síntesis del GLUT-4.<sup>12</sup>

Estos cambios son los responsables de la tendencia a la hiperglucemia, lipólisis e hipercetonemia existente en este período. En las embarazadas con DG son características tanto la hiperglucemia postprandial como la hipoglucemia de ayuno. La resistencia a la insulina junto con una hipoglucemia relativa producen un aumento de la lipólisis materna, lo que lleva a un uso preferente de ácidos grasos, cuerpos cetónicos y triglicéridos como fuente de energía, a una reserva de glucosa y aminoácidos para el feto y una disminución del catabolismo proteico.<sup>4</sup>

Durante el embarazo la madre ingiere alimentos de manera periódica, pero debe suministrarlos al feto de forma continuada. Para asegurar este aporte, se producen cambios en el metabolismo materno, dirigidos a mantener los nutrientes después de la ingestión durante un tiempo más prolongado en la circulación materna y a movilizarlos desde los tejidos cuando está en ayunas. Estos fenómenos, que se han denominado anabolismo facilitado y ayuno acelerado, persiguen asegurar la utilización de glucosa y aminoácidos por parte del feto.<sup>2</sup>

Debido a una mayor demanda, la actividad de las células  $\beta$  pancreáticas debe incrementarse, pero cuando la producción de insulina no es suficiente para mantener la glucemia en niveles adecuados se produce la diabetes gestacional.<sup>2</sup>

En el postparto, la resistencia a la insulina y la secreción de insulina mejoran. Esto sugiere que el descenso en la resistencia a la insulina reduce la demanda de secreción de insulina y permite a las células  $\beta$  pancreáticas una función más normal a pesar de un defecto persistente de dichas células.<sup>11</sup>



### 1.2.1 Repercusiones de la diabetes sobre la gestación:

#### **a) Embrionarias, fetales y neonatales<sup>3</sup>**

Según el momento de aparición de la complicación, se puede distinguir entre embriopatía diabética (aborto y malformaciones congénitas) en la primera mitad de la gestación, y fetopatía diabética (alteraciones del crecimiento y del metabolismo, retraso de la maduración, especialmente pulmonar, pérdida del bienestar fetal y mortalidad fetal) en la segunda mitad de la gestación. Todas estas complicaciones dependen del grado de trastorno metabólico existente a lo largo de toda la gestación, no sólo del inmediato a su presentación.

Las malformaciones congénitas más frecuentes son las cardíacas y las del sistema nervioso y esquelético. Aunque de origen posiblemente multifactorial, se relacionan con la hiperglucemia, que se traduce en un aumento de los niveles de hemoglobina glicosilada durante el periodo de organogénesis precoz (5ª a 8ª semana de embarazo).

En ocasiones se pueden presentar casos de restricción del crecimiento, más frecuentes si coexisten alteraciones vasculares, pero lo más característico de estos fetos es la macrosomía que típicamente conlleva una disposición preferentemente troncular de la grasa subcutánea y la asociación de visceromegalia. Este fenotipo del hijo de madre diabética conlleva un riesgo de traumatismo obstétrico, sobre todo de distocia de hombros, con la consiguiente morbi-mortalidad.

Existe además un riesgo elevado de prematuridad, asociada o no a polihidramnios y/o a otras complicaciones.

El incremento plasmático materno de nutrientes (glucosa, aminoácidos, colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos) que atravesarán la placenta y estimularán el páncreas fetal, contribuye al desarrollo de un hiperinsulinismo y al aumento de diversos factores de crecimiento fetales, que son responsables de la visceromegalia, de ocasionar hipoglucemia al nacimiento, de la hipomagnesemia y consecuentemente de la hipocalcemia (teoría de Pedersen modificada por Freinkel). Asimismo, existe un incremento de la eritropoyesis extramedular de la que se deriva la policitemia y consiguientemente hiperbilirrubinemia.

#### **b) Maternas<sup>3</sup>**

Las complicaciones obstétricas de la diabetes (hipertensión arterial, polihidramnios, infecciones, especialmente del tracto genito-urinario) se relacionan con los niveles de glucemia y, aunque no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos, se sabe que un mal control metabólico las facilita y que se reducen cuando se consiguen un control glucémico satisfactorio.

### 1.2.2 Repercusiones de la gestación sobre la diabetes:

La gestación tiene un efecto diabetógeno debido al incremento de la síntesis de hormonas contrainsulares y a los cambios metabólicos que tienen lugar durante el embarazo, por lo que puede actuar como factor desencadenante de intolerancia a los hidratos de carbono en el caso de la DG, o como factor agravante temporal de la situación metabólica en la diabetes pregestacional (DPG).<sup>3</sup>



### 1.2.3 Complicaciones a largo plazo:

La DG constituye un factor de riesgo de desarrollar una diabetes en el futuro, especialmente de diabetes tipo 2 y ocasionalmente tipo 1. Esta patología suele asociarse con otros factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, obesidad e hipertensión arterial.

Los hijos de madres con DPG o DG tienen una mayor tendencia al desarrollo de obesidad y a presentar alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono a largo plazo.<sup>3</sup>

## 1.3 Cribado

En nuestra población se recomienda el cribado universal, ofreciéndoselo a todas las embarazadas que no sean previamente diabéticas conocidas.

El test de cribado que se utiliza es el Test de O'Sullivan que posee mejor sensibilidad (80%)<sup>6</sup> y especificidad (85%)<sup>13</sup>, y es el único que está validado, al menos para complicaciones maternas. Este test consiste en la determinación de la glucemia una hora después de la toma de 50 g de glucosa por vía oral. El valor de corte a partir del cual el test se considera positivo es: igual o superior a 140 mg/dl y en estos casos las pacientes tendrán que realizar el test diagnóstico con una sobrecarga oral de glucosa con 100 g.

Se debe realizar en toda la población en el período comprendido entre las 24 y 28 semanas de gestación porque es el momento que ofrece mayor rentabilidad diagnóstica.

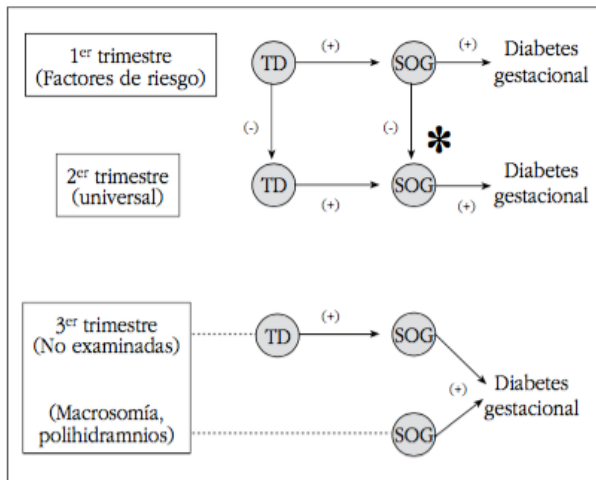
En mujeres con alto riesgo de presentar una diabetes gestacional, que son aquellas que presentan uno o más de los siguientes factores, se recomienda realizar el cribado tan pronto como sea posible:

- Edad igual o superior a 35 años
- Obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ )
- Macrosomía en partos anteriores ( $\geq 4 \text{ Kg}$ )
- Antecedentes personales de diabetes gestacional
- Alteraciones del metabolismo de la glucosa
- Antecedentes familiares de diabetes en primer grado<sup>6</sup>

Se consideran gestantes de riesgo moderado-bajo a aquellas que no presentes los factores anteriormente citados.

En embarazadas de alto riesgo de desarrollar diabetes gestacional se recomienda hacer el despistaje con el test de O'Sullivan en la primera visita del embarazo y también entre las semanas 24-28 y 32-36 de la gestación. En las que tienen un riesgo moderado-bajo la recomendación es realizar un único test de O'Sullivan entre las semanas 24-28 del embarazo.<sup>6</sup>

En mujeres con screening negativo en el segundo trimestre, pero con complicaciones sugestivas: hidramnios, macrosomía fetal, etc., se realizará directamente una curva de glucemia.



**Figura 1.** Estrategia diagnóstica de diabetes gestacional en el embarazo (TD: test de despistaje; SOG: sobrecarga oral de glucosa con 100g) \*Opcionalmente se puede repetir TD.

3

## 1.4 Diagnóstico

Los criterios diagnósticos se han ido modificando a lo largo de los años en relación a la procedencia de la muestra (sangre total o plasma), la metodología analítica (Somogyi-Nelson, glucosa hexoquinasa o glucosa-oxidasa), cantidad de glucosa administrada (75 o 100g) y duración de la prueba (2 o 3 horas).<sup>5</sup>

En la actualidad no existe consenso a nivel internacional sobre ese aspecto, por lo que se están utilizando diversos criterios:

- **Sobrecarga con 100 g de glucosa y determinación de glucemia al inicio, 1ª, 2ª y 3ª hora.** Es la más utilizada en la actualidad y la mejor validada. Se considera diagnóstica de DG si dos o más valores son iguales o superiores a lo normal. Si solamente un valor excede los límites sería diagnosticada de intolerancia a la glucosa en el embarazo y se repetiría la prueba en tres o cuatro semanas. Es la más utilizada en España ya que es la recomendada por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE, 2006) y fue promovida por el National Diabetes Data Group (NDDG, 1979). El test diagnóstico se realiza mediante la curva de glucemia de 3 horas con 100 g de glucosa. La paciente debe estar en ayunas durante las 8-14 horas previas y permanecer en reposo y sin fumar durante la prueba. Los 3 días anteriores es conveniente tomar una alimentación no restrictiva en hidratos de carbono (más de 150 g/día).
- **Sobrecarga con 75 g de glucosa y determinación de glucemia al inicio, 1ª y 2ª hora.** Se considera diagnóstica si uno de los valores es igual o superior a lo normal. Es la recomendada por la American Diabetes Association (ADA, 2016).

- **Sobrecarga con 75 g de glucosa y determinación de glucemia a las 2 horas.** Se considera diagnóstica si su valor es igual o mayor a 140 mg/dl a las 2 horas. Es la recomendada por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2013) y por la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2008). Es más simple y más sensible que las otras, sin embargo con estos criterios se multiplica por cinco la incidencia de DG.<sup>6</sup>

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de Diabetes Gestacional.**

Criterios	Valores alterados	Basal	1 hora	2 horas	3 horas
<b>NDDG</b>	≥2	105mg/dl	190 mg/dl	165 mg/dl	145 mg/dl
<b>CC</b>	≥2	95 mg/dl	180 mg/dl	155 mg/dl	140 mg/dl
<b>IADPSG</b>	≥1	92 mg/dl	180 mg/dl	153 mg/dl	-

5

No es necesario realizar el test de sobrecarga oral de glucosa si existe una glucemia basal igual o superior a 126 mg/dl o una glucemia ocasional igual o superior a 200 mg/dl y se confirman en una determinación posterior.<sup>6</sup>

Los datos iniciales en el diagnóstico de la DG parten de los autores O’Sullivan y Mahan (1964). Éstos administraron 100 g de glucosa oral a 752 gestantes analizando los niveles de glucosa en sangre total (Somogyi-Nelson) basal, a la hora, a las dos y a las tres horas y trataron de relacionar los resultados con el porcentaje de desarrollo posterior de diabetes post-parto. Finalmente se admitió como criterio diagnóstico de DG la existencia de dos valores iguales o superiores a la “media + 2 desviaciones estándar”. A efectos prácticos, estos valores se redondearon a los 5 mg más próximos y resultaron: glucemia basal: 90 mg/dl, una hora: 165 mg/dl, dos horas: 145 mg/dl y 3 horas: 125 mg/dl. Las pacientes con dicho test positivo (dos o más valores alterados) tenían una probabilidad de desarrollar diabetes a los 8 años del 22,6% y a los 16 años del 60%.<sup>5</sup>

El **National Diabetes Data Group (NDDG)** en 1979, modificó los criterios de O’Sullivan y Mahan, ya que en lugar de analizar glucosa en sangre total, se analizó glucosa en plasma, resultando un aumento del 15% en los valores de glucosa. Así, éstos pasaron a ser: glucemia basal: 105 mg/dl; una hora: 190 mg/dl; dos horas: 165 mg/dl; tres horas: 145 mg/dl.<sup>5</sup>

A su vez, **Carpenter y Coustan (CC)** en 1982 publicaron unos nuevos criterios, ya que además del tipo de muestra (sangre total o plasma), éstos tuvieron en cuenta las variaciones metodológicas de la determinación de la glucemia (empleo de glucosa oxidasa en lugar de Somogyi Nelson). Así, realizaron una nueva modificación de los valores de O’Sullivan y Mahan, descendiendo los valores glucémicos un 5%. La concentración de glucosa era medida en plasma mediante la glucosa oxidada y sus valores fueron: 95mg/dl en ayunas, 180mg/dl, 155mg/dl y 140mg/dl al cabo de 1, 2 y 3 horas respectivamente, siendo necesario igualmente presentar dos o más valores alterados.

En 1997 en el IV International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus los criterios de CC fueron aceptados. Así mismo los 100 g de glucosa usados en la sobrecarga de glucosa oral se equiparon con 75 g.<sup>5</sup>

Fue en 1998 cuando el “Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project”, un estudio llevado a cabo en 3637 mujeres, encontró un aumento del riesgo de preeclampsia, parto por cesárea y macrosomía en aquellas mujeres con DG borderline no tratada, que sí cumplían los criterios más restrictivos propuestos por CC, pero no aquellos del NDDG.

En el año 2000, la American Diabetes Association (ADA) también recomendó sustituir los criterios de O’Sullivan y Mahan modificados (NDDG) por los criterios más estrictos de CC, siendo éstos los utilizados actualmente en la mayoría de los hospitales de Estados Unidos. La implantación de estos criterios supuso un aumento en la prevalencia de la DG en un 50% en la población norteamericana, pero pretendía reducir las complicaciones obstétricas asociadas a la hiperglucemia leve.<sup>5</sup>

Con el fin de evaluar dicho cambio en la población española, se desarrolló el “**Estudio Intol**”, cuyo objetivo fue analizar el impacto potencial que podría tener la adopción de los criterios de la ADA (CC) para el diagnóstico de la DG sobre la prevalencia de ésta y la morbilidad perinatal en la población española. Dicho estudio prospectivo fue realizado en 16 hospitales de Servicio Nacional de Salud en 2002 y en él se analizaron todas las mujeres con gestaciones únicas y sin un diagnóstico previo de diabetes mellitus. A éstas se les realizó un test de screening con 50g de glucosa y aquellas con una glucemia en plasma venoso mayor o igual a 140 mg/dl fueron seleccionadas para llevar a cabo un test de sobrecarga oral de glucosa con 100 g.

En dicho estudio se observó que la adopción de los criterios de CC, supondría un incremento relativo en la prevalencia de la DG del 31,8%. Sin embargo, el riesgo de cesárea o macrosomía en dicho grupo no era significativamente distinto. Así, se concluyó que en la población española la aplicación de los nuevos criterios diagnósticos no mostraban beneficios en términos de incidencia de macrosomía, cesáreas o muerte perinatal. Por tanto, la recomendación actual del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) fue la de mantener los criterios del National Diabetes Data Group.<sup>5</sup>

Un paso más en relación a los criterios diagnósticos de DG se dio en el año 2008, cuando el **International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG)** publicó el resultado del estudio “Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes” (**HAPO**), prospectivo, multicéntrico y multiétnico, realizado en 15 hospitales de 9 países. Su objetivo principal fue clarificar el riesgo de resultados perinatales adversos asociados con varios grados de intolerancia a la glucosa materna menos severa que la diabetes mellitus. Se estudiaron más de 23000 gestaciones y en este caso se omitió el test de O’Sullivan y se les realizó a todas las gestantes una SOG con 75 g, determinándose la glucemia basal, a la hora y a las dos horas.<sup>5</sup>

Se evaluaron cuatro variables de resultado principales: cesárea, peso fetal superior al percentil 90, hipoglucemia neonatal clínica y valor del péptido C en sangre arterial de cordón. Otras variables estudiadas fueron: parto pretérmino, distocia de hombros o trauma obstétrico, necesidad de cuidados intensivos neonatales, hiperbilirrubinemia y preeclampsia. Se observó una asociación entre los valores más altos de glucemia en ayunas, a la hora y a las dos horas y

el peso al nacer superior al percentil 90 y el péptido C en sangre de cordón. Se encontró así mismo asociación aunque más leve, entre dichos valores de glucemia y parto por cesárea, hipoglucemia neonatal, parto prematuro, distocia de hombros o trauma obstétrico, necesidad de cuidados neonatales intensivos, hiperbilirrubinemia y preeclampsia.<sup>5</sup>

El IADPSG definió los puntos de corte de glucemia a partir de los cuales la morbilidad era 1,75 veces la de la media de la población en relación a tres variables: peso al nacer, adiposidad subcutánea y péptido C en cordón superiores al percentil 90.<sup>5</sup>

Tras dicho estudio se propuso una vez más cambiar los criterios diagnósticos de la DG, tomándose como puntos de corte las cifras de 92 mg/dl para la glucemia en ayunas y 180mg/dl y 153mg/dl en la primera y segunda hora. Se consideró el test positivo cuando se encontraba un único valor alterado, sea basal, en la 1ª o en la 2ª hora tras la SOG.

Este cambio ha sido apoyado por la ADA, por la OMS y otras organizaciones médicas de diversos países. Sin embargo, en marzo de 2013, la conferencia de consenso del National Institutes of Health (NIH) concluyó que no existía suficiente evidencia en la mejora de los resultados perinatales y maternos para adoptar los nuevos criterios diagnósticos y recomendó continuar utilizando los criterios anteriores de CC, conclusión que fue apoyada tanto por la ACOG como por el USPSTF (United States Preventive Services Task Force).<sup>5</sup>

...

Por los datos publicados hasta el momento en nuestro medio, parece que la adopción de los nuevos criterios diagnósticos, tanto CC como los del IADSPG, no supondría una reducción importante en cuanto a efectos perinatales adversos, si bien sí supondría un incremento considerable en la prevalencia de DG y por ende del gasto sanitario.<sup>5</sup>

Sin embargo, debería considerarse la posibilidad de realizar un estudio de las características del estudio HAPO para poder considerar dicho cambio, puesto que por el momento y con la información disponible es difícil encontrar una solución satisfactoria. Así, la recomendación actual de la Sociedad Española de Ginecología y la del Grupo Español de Diabetes y Embarazo es la de mantener los criterios del NDDG.<sup>5</sup>

A parte de todo ello, la prueba de sobrecarga oral de glucosa de 100g conlleva una serie de efectos secundarios, como:<sup>15</sup>

- Malestar general.
- Náuseas.
- Mareos.
- Vómitos (que invalidarían la prueba). Ante este inconveniente se ha planteado la realización de un desayuno estandarizado que es más tolerado por las embarazadas, aunque hoy en día todavía no se ha definido la cantidad de calorías ideales de dicho desayuno por lo que la correlación con los valores de la SOG son pobres.<sup>16</sup>
- Hipotensión.
- Pérdida de conciencia.
- Hematoma.

## 1.5 Tratamiento

El objetivo del tratamiento es evitar las complicaciones obstétricas y perinatales derivadas de la diabetes gestacional, sin provocar perjuicios a la salud materna. Es decir: <sup>3</sup>

1. Evitar las complicaciones del embarazo asociadas a la diabetes (amenaza de parto prematuro y rotura prematura de membranas, pre-eclampsia, polihidramnios e infecciones).
2. Evitar la fetopatía diabética (muerte fetal, hipoxia perinatal, alteraciones del crecimiento, de la maduración orgánica, metabolopatía y complicaciones a largo plazo).
3. Evitar descompensaciones metabólicas de la gestante (hipoglucemias frecuentes o graves y cetoacidosis).

Todas las complicaciones en el curso de la gestación, tanto las que afectan a la madre como al feto, se relacionan en mayor o menor medida con el grado de control metabólico. Por ello, la normalización del perfil glucémico de la madre se ha convertido en el punto central del tratamiento. <sup>3</sup>

### Dieta <sup>3</sup>

La alimentación de las diabéticas debe ser normocalórica y no restrictiva y ha de adaptarse a las necesidades nutricionales y de estilo de vida de cada paciente. La idea fundamental no es suprimir alimentos, sino distribuir los nutrientes de forma racional. La cantidad diaria de calorías debe ser suficiente para cubrir las necesidades de la gestante y del feto. En una mujer con un peso normal debería conseguirse un aumento de 9 a 13 Kg durante la gestación; para ello puede ser adecuada la toma de 30-35 kcal/kg de peso y día.

Los carbohidratos no han de reducirse, pero sí favorecer la toma de aquellos de velocidad de absorción lenta y limitar los de absorción rápida. No son recomendables los productos con gran contenido en hidratos de carbono de rápida velocidad de absorción y baja calidad nutritiva (azúcar, bebidas azucaradas o productos de pastelería). Es conveniente controlar la cantidad de colesterol y disminuir las grasas saturadas y poliinsaturadas. Para evitar los dos extremos característicos de las embarazadas diabéticas, la hipoglucemia en ayunas y la hiperglucemia postprandial, se recomienda realizar 6 ingestas diarias, las tres principales más tres suplementos a media mañana, media tarde y antes de dormir. <sup>2</sup>

### Ejercicio

Un objetivo para estas mujeres sería realizar 30 minutos o más de actividad por día, la mayoría de los días de la semana. Si la mujer hacía actividad antes de haberse quedado embarazada, es posible, que durante el embarazo pueda continuar con una versión más moderada de su rutina de actividad física habitual. Si ya está embarazada y no realizaba ningún tipo de ejercicio, debería comenzar con alguna actividad como por ejemplo caminar. <sup>8</sup>

### Insulina<sup>3</sup>

Se recomienda emplear insulina cuando no se consiguen los objetivos terapéuticos con dieta o con dieta más ejercicio. La selección de pacientes para recibir insulina se basa generalmente en criterios maternos (glucemias basales > 95 mg/dl y/o glucemias postprandiales superiores a 140 mg/dl al cabo de 1 hora o a 120 mg/dl a las 2 horas), aunque también pueden tenerse en cuenta parámetros fetales, especialmente la macrosomía. Las biometrías fetales, sobre todo la circunferencia abdominal, se han empleado tanto como criterio para decidir la insulinización en mujeres con normoglucemia, como para no administrarla en mujeres con glucemias basales elevadas. En ambos casos los resultados fueron favorables al empleo de criterios ecográficos. Las dosis y las pautas de administración son variables, según protocolos, peso de la paciente y grado de la alteración metabólica. La principal complicación del tratamiento con insulina son las hipoglucemias, poco frecuentes y leves en la diabetes gestacional si se respeta la dieta. En general son bien toleradas por la madre y por el feto.<sup>2</sup>

### Antidiabéticos orales<sup>3</sup>

Los antidiabéticos orales han sido proscritos en el tratamiento de la DG porque las sulfonilureas de primera generación atraviesan la barrera placentaria, y se observaron hipoglucemias profundas y prolongadas en los hijos de madres que las tomaban. Sin embargo, no ocurre lo mismo con los fármacos de segunda generación. La glibenclamida no atraviesa la barrera placentaria, no se detecta en el cordón umbilical y se han obtenido resultados similares que con insulina en mujeres con DG. Aunque todavía su uso en las pacientes con DG no está aprobado por la FDA, algunos autores ya lo proponen de manera formal como opción previa a la insulina. Sin embargo, todavía no se dispone de experiencia suficiente para recomendar su utilización.<sup>2</sup>

### Control metabólico<sup>3</sup>

Aunque puede haber cambios sensibles en cuanto al concepto de buen control metabólico, se acepta, en general, que el objetivo es la euglucemia.

La cantidad de análisis diarios de glucemia capilar y el momento de realizarlos pueden variar, pero hay que tener presente que en las diabéticas gestacionales se alteran con más frecuencia los niveles postprandiales que los basales. Asimismo los valores postprandiales son los que se relacionan mejor con la aparición posterior de macrosomía. El control postprandial puede realizarse una o dos horas después de la ingesta alimentaria.

Es conveniente determinar la existencia de cetonuria, especialmente a primera hora de la mañana, ya que es durante la noche cuando la gestante tiene mayor tendencia a presentar hipoglucemias por el ayuno y por consiguiente se obtendrá la energía a través de la descomposición de los ácidos grasos, formándose los cuerpos cetónicos.

Los niveles de HbA1c informan sobre los niveles medios de glucosa en las semanas anteriores. Resultan más útiles como métodos de control de calidad que en la toma de decisiones clínicas.

Aunque la primera opción en el tratamiento de la DG son las recomendaciones nutricionales, seguidas por un aumento del ejercicio físico y por la insulina, la velocidad a la que se progresa a través de las diversas etapas puede ser variable y distintos esquemas pueden ser correctos si se consiguen los objetivos marcados.

Hay dos cuestiones que no pueden olvidarse al plantear el tratamiento de la DG:

1. No se ha podido demostrar la eficacia del tratamiento porque no existen suficientes estudios randomizados. Nos basamos en la experiencia clínica y en la comparación con las pacientes con diabetes pregestacional. Por tanto, hay que ser cauteloso frente a pautas de tratamiento muy estrictas o intensivas.
2. Aunque el diagnóstico sigue basándose en criterios maternos, quién determina el tratamiento es el feto, ya que es el que sufre la mayoría de las consecuencias adversas y el principal beneficiado de la terapéutica disponible.

## 1.6 Evaluación postparto

En las mujeres que presentaron diabetes gestacional, es necesario conocer si la alteración metabólica se ha resuelto o persiste tras el parto, ya que alrededor de un 5-10% seguirán siendo diabéticas, un 10% presentarán una intolerancia a la glucosa y otro 10% una glucemia basal alterada.<sup>6</sup>

A las seis semanas tras el parto o al finalizar la lactancia se practicará SOG con 75 g, para reclasificar a la paciente como normal, glucemia basal alterada, intolerante a la glucosa o diabética. Si presentan glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa se aconseja repetir anualmente la SOG y se recomendará evitar el sobrepeso, la realización de ejercicio físico y el seguimiento de una dieta equilibrada. Si la sobrecarga y la glucemia basal son normales, se realizarán glucemias basales cada tres años.<sup>6</sup>



## 2. OBJETIVOS

- Estudiar la fisiopatología de la diabetes gestacional a través de la SOG de 100 gramos.
- Analizar la prevalencia de diabetes gestacional según los puntos de corte empleados en la SOG de 100 gramos.
- Valorar alternativas diagnósticas a la prueba de sobrecarga oral de glucosa.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Se estudió una cohorte de mujeres embarazadas con test de O'Sullivan positivo durante los meses de Junio a Septiembre del año 2011.

Se recogieron los datos de 75 mujeres embarazadas que dieron valores alterados ( $\geq 140$  mg/dl a la hora) en la prueba de Sobrecarga Oral de Glucosa 50g y que fueron remitidas consecutivamente al Hospital Miguel Servet, de Zaragoza para realización de la SOG 100g. Los datos recogidos fueron los de la SOG 100g. De esas 75 mujeres se estudiaron 65 casos debido a que hubo 10 pacientes en las que no pudimos obtener los datos y se consideraron pérdidas. Dentro de esos 65 casos, se estudiaron aparte 6 de ellos ya que se trataron de gestaciones múltiples.

2. Los criterios de exclusión fueron embarazadas con diabetes pregestacional y embarazos complicados (EHE, CIR).

3. Se recogieron las siguientes variables:

- Sexo: variable cualitativa.
- Edad: variable cuantitativa, medida en años.
- Edad gestacional: variable cuantitativa, medida en semanas determinada por las ecografías realizadas por los ginecólogos.
- IMC: variable cuantitativa, medida en  $\text{Kg}/\text{m}^2$  por medio de la fórmula =  $\text{peso}/\text{altura}^2$
- Glucemia: variable cuantitativa, medida en mg/dL.
- Insulina: variable cuantitativa, medida en  $\mu\text{U}/\text{ml}$  mediante la técnica bioquímica ELISA.
- Péptido C: variable cuantitativa, medida en ng/ml mediante la técnica bioquímica ELISA.
- Leptina: variable cuantitativa, medida en ng/ml, mediante la técnica bioquímica ELISA.
- HOMA-IR: variable cuantitativa, medida mediante la fórmula =  $(\text{insulina} \times \text{glucosa})/22,5$ . La insulina se midió en  $\mu\text{U}/\text{ml}$  y la glucosa en mmol/L.
- Sexo recién nacido: variable cualitativa, siendo sus categorías: 1 = varón y 2 = mujer.
- Peso recién nacido: variable cuantitativa, medida en gramos.
- Vía de parto: variable cualitativa nominal, siendo sus categorías: 1 = parto por vía vaginal, 2 = cesárea, 3 = parto instrumental.
- Gemelaridad: variable cualitativa nominal, siendo sus categorías: 0 = no gemelos, 1 = si gemelos.

Se determinó glucemia, insulina y péptido C en los tiempos basal, 1º, 2º y 3º hora. Además, se midió la leptinemia basal.

Para el diagnóstico de DG se aplicaron los criterios del National Diabetes Data Group (1979) con una prueba de SOG con 100g: 105-190-165-145 mg/dl. Se consideró la prueba positiva cuando había dos o más valores que superaban los puntos de corte de la prueba.

Para emplear los criterios HAPO se necesita realizar la SOG de 75g y tomar el valor a las 2 horas, por lo tanto nosotros solo consideramos la glucemia basal ya que nuestro estudio fue realizado con la SOG de 100g. Es decir, que los resultados que obtengamos van a estar infraestimados respecto a si hiciéramos la curva real porque no se realizaron en las condiciones adecuadas.

Los datos se ingresaron en una base en Excel versión 15.20 y posteriormente se realizó el análisis estadístico usando el programa SPSS versión 21.

#### 4. Estadística:

Las variables cualitativas se presentaron mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría.

Las variables cuantitativas estudiadas fueron exploradas con la prueba de conformidad de Kolmogorov – Smirnov (prueba de bondad de ajuste a una distribución normal) y se dieron indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar).

La asociación entre variables se investigó mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas variables eran cualitativas (chi cuadrado) y comparaciones de medias cuando una de ellas era cuantitativa (t de Student, ANOVA, y si no seguían distribución normal, el test de Kruskal-Wallis). En el caso de comparaciones múltiples, para saber qué media difiere de otra se utilizaron comparaciones múltiples Post-Hoc (test Scheffe).

En el caso de relacionar variables cuantitativas (por ejemplo IMC y leptina), se calculó la relación entre ellas mediante el procedimiento de Correlaciones bivariadas que calcula el coeficiente de correlación de Pearson con sus niveles de significación.

Un valor de  $p < 0.05$  fue asumido como estadísticamente significativo.

## 4. RESULTADOS

A continuación se analizarán los resultados obtenidos en los test estadísticos previamente comentados de las 65 mujeres estudiadas.

### 4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Tabla 1. Características demográficas de la muestra. Distribución de frecuencias.

	Rangos	Frecuencia	%
Edad	<20 años	1	1,5
	20-25 años	7	10,8
	25-30 años	14	21,5
	30-35 años	18	27,7
	35-40 años	20	30,8
	40-45 años	3	4,6
	>45 años	2	3,1
Edad Gestacional	<37 semanas	8	12,3
	37-38 semanas	11	16,9
	39-40 semanas	29	44,6
	>40 semanas	17	26,2
IMC (n=50)	<18	0	
	18-25	29	58%
	>25	21	42%
Vía de parto	Vaginal	41	63,1
	Cesárea	19	29,2
	Instrumental	5	7,7
Nº hijos en actual embarazo	Gestación única	59	90,8
	Gestación gemelar	6	9,2

Partimos del hecho de que estudiamos los casos de gestación gemelar como casos aparte, porque pueden presentar complicaciones específicas que pueden alterar la valoración general. La media de edad de las 59 mujeres seleccionadas con gestación única fue de  $32,0 \pm 6,3$  años. La edad gestacional media fue de  $38,9$  semanas  $\pm 2,6$  DE.

Sobre la paridad, el 49,2% de las pacientes era primigesta mientras que el 33,9% fueron secundigestas. Además el 10,2% fueron tercigestas, el 5,1% fueron cuartigestas y solo hubo un caso de una sextigesta.

En cuanto a la vía de parto, el 63,1% de las embarazadas dio a luz por vía vaginal. El otro 29,2% lo hizo por cesárea. Y solo 7,7% acabó en un parto instrumental.

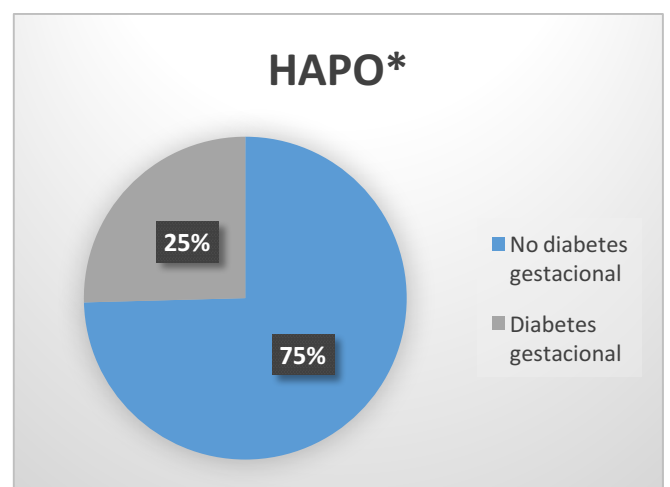
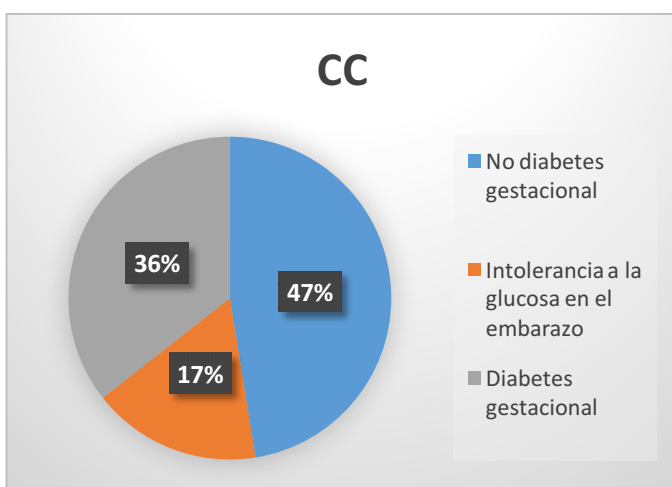
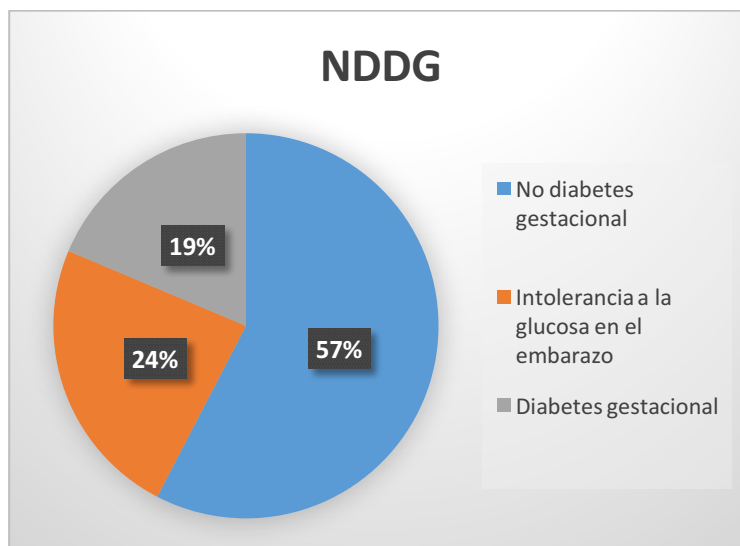
De los 65 embarazos que se han estudiado, el 9,2% fueron de gemelos.

En cuanto al peso al nacer de los bebés, la media fue de 3291,9 gramos, con una desviación estándar de 696,7. Por otro lado valorando el sexo del neonato, vimos que el 50,8% eran varones.

#### 4.2 PREVALENCIA DE DG SEGÚN EL CRITERIO APLICADO

A continuación se muestran las prevalencias según el criterio diagnóstico empleado en los casos de gestación única. NDDG vs CC vs HAPO

Gráfico 1. Prevalencias DG según criterios diagnósticos



\*HAPO: valores no obtenidos mediante la SOG de 75g, sino únicamente con la glucemia basal por lo que nuestros resultados están infraestimados.

### 4.3 ANÁLISIS DESDE UNA PERSPECTIVA FISIOPATOLÓGICA

A continuación se muestran los resultados.

Tabla 2. Evolución de la glucosa plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de NDDG.

	No diabetes gestacional n = 34		Intolerancia a la glucosa n = 14		Diabetes Gestacional n = 11		p
	Media	(DE)	Media	(DE)	Media	(DE)	
Glucosa basal	82,6a	5,5	92,5b	9,1	92,9b	12,2	< 0,05
Glucosa 60 min	138,7a	28,8	173,4b	25,9	201,8c	24,7	< 0,05
Glucosa 120 min	123,3a	26,4	141,3a	19,2	202,1b	34,3	< 0,05
Glucosa 180 min	97,6a	24,4	131,8b	38,6	150,5b	57,4	< 0,05

Test de ANOVA. Contraste post hoc, test Scheffe. Comparaciones significativas:

- Glucosa basal: Grupo no DG vs intolerancia p= 0,001. Grupo no DG vs DG p= 0,002.
- Glucosa 60 min: Todos los grupos p<0,05.
- Glucosa 120 min: Grupo DG vs intolerancia p= 0,000. Grupo no DG vs DG p= 0,000.
- Glucosa 180 min: Grupo no DG vs intolerancia p= 0,015. Grupo no DG vs DG p= 0,000.

Gráfico 2. Evolución de la glucosa plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de NDDG.

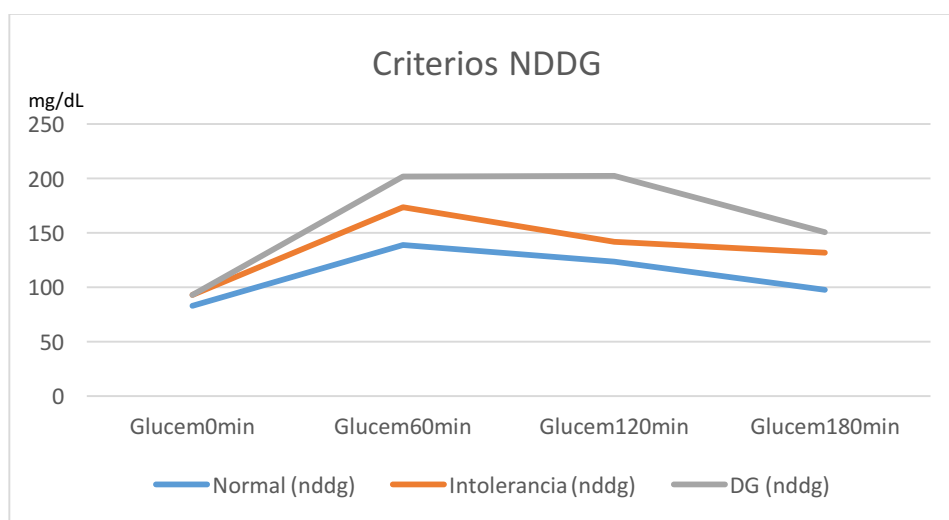


Tabla 3. Evolución de la insulina plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de NDDG.

	No diabetes gestacional n = 34		Intolerancia a la glucosa n = 14		Diabetes Gestacional n = 11		p
	Media	(DE)	Media	(DE)	Media	(DE)	
Insulina basal	3,3a	2,7	6,6 b	4,0	5,4b	4,9	< 0,05
Insulina 60 min	58,9a	39,1	76,3a	55,9	55,3a	16,4	0,34
Insulina 120 min	62,2a	40,1	102,6b	52,2	88,1 a,b	51,7	< 0,05
Insulina 180 min	47,5 a	47,1	77,0 a,b	54,3	90,9 b	52,8	< 0,05

Test de ANOVA. Contraste post hoc, test Scheffe. Comparaciones significativas:

- Insulina basal: Grupo no DG vs intolerancia p= 0,012.
- Insulina 60 min: Todos los grupos p>0,05.
- Insulina 120 min: Grupo no DG vs intolerancia p= 0,025.
- Insulina 180 min: Grupo no DG vs DG p= 0,05.

Gráfico 3. Evolución de la insulina plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de NDDG.

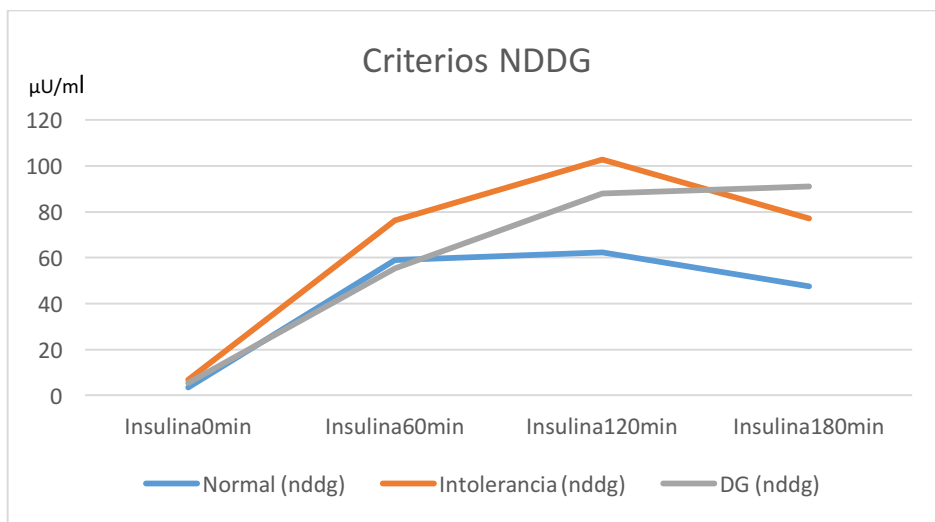


Tabla 4. Evolución del péptido C durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de NDDG.

	No diabetes gestacional n = 34		Intolerancia a la glucosa n = 14		Diabetes Gestacional n = 11		p
	Media	(DE)	Media	(DE)	Media	(DE)	
Péptido C basal	2,0a	0,7	2,3a	1,0	2,6a	1,0	0,08
Péptido C 60 min	10,6a	3,8	12,7a	3,7	11,8a	3,2	0,24
Péptido C 120 min	11,8a	4,1	14,7 a,b	3,7	17,5b	4,8	< 0,05
Péptido C 180 min	10,0e	5,1	12,7 e,f	3,9	16,2f	6,7	< 0,05

Test de ANOVA. Contraste post hoc, test Scheffe. Comparaciones significativas:

- Péptido C basal: Todos los grupos  $p > 0,05$ .
- Péptido C 60 min: Todos los grupos  $p > 0,05$ .
- Péptido C 120 min: Grupo no DG vs DG  $p = 0,001$ .
- Péptido C 180 min: Grupo no DG vs DG  $p = 0,004$ .

Gráfico 4. Evolución de la insulina plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de NDDG.

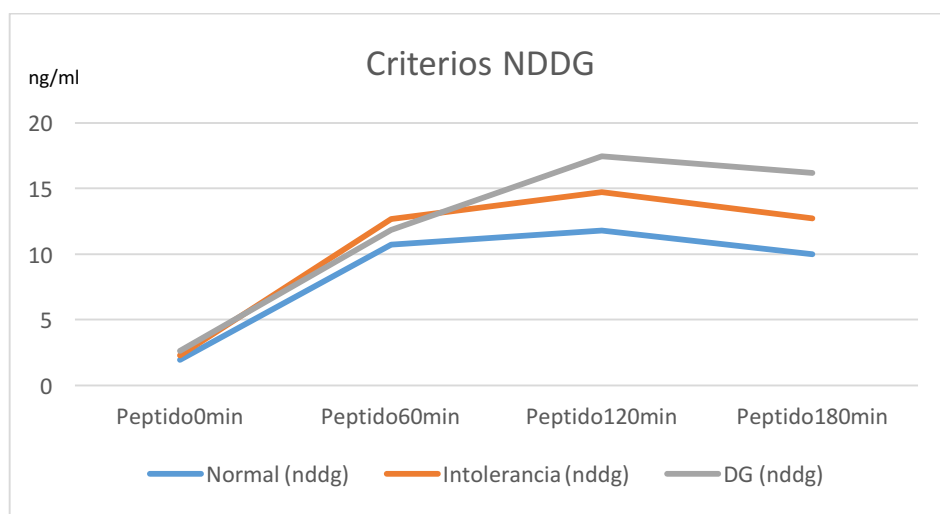


Tabla 5. Evolución de la glucosa plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de CC.

	No diabetes gestacional n = 28		Intolerancia a la glucosa n = 10		Diabetes Gestacional n = 21		p
	Media	(DE)	Media	(DE)	Media	(DE)	
Glucosa basal	81,4a	4,7	90,1b	6,7	92,7b	10,8	< 0,05
Glucosa 60 min	131,3a	25,3	171,7b	21,4	189,2b	28,0	< 0,05
Glucosa 120 min	117,4a	23,5	138,4a	21,9	177,3b	37,8	< 0,05
Glucosa 180 min	95,3a	25,5	112,0a	28,9	144,2b	48,0	< 0,05

Test de ANOVA. Contraste post hoc, test Scheffe. Comparaciones significativas:

- Glucosa basal: Grupo no DG vs intolerancia p= 0,013. Grupo no DG vs DG p= 0,000.
- Glucosa 60 min: Grupo no DG vs intolerancia p= 0,000. Grupo no DG vs DG p= 0,000.
- Glucosa 120 min: Grupo no DG vs intolerancia p= 0,013. Grupo no DG vs DG p= 0,000.
- Glucosa 180 min: Grupo intolerancia vs DG p= 0,071. Grupo no DG vs DG p= 0,000.

Gráfico 5. Evolución de la glucosa plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de CC.

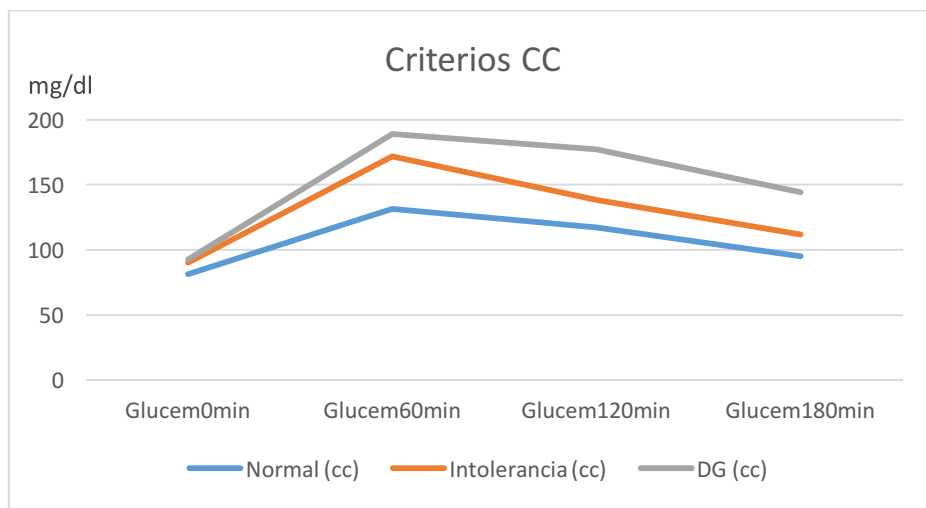




Tabla 6. Evolución de la insulina plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de CC.

	No diabetes gestacional n = 28		Intolerancia a la glucosa n = 10		Diabetes Gestacional n = 21		p
	Media	(DE)	Media	(DE)	Media	(DE)	
Insulina basal	3,3a	2,7	5,7a	4,2	5,6a	23,0	0,58
Insulina 60 min	60,7a	42,1	69,6a	53,3	61,1a	34,2	0,83
Insulina 120 min	63,9a	43,0	90,1a	63,9	87,2a	43,4	0,15
Insulina 180 min	51,8a	49,7	50,6a	55,9	82,7a	50,4	0,09

Test de ANOVA. Contraste post hoc, test Scheffe. Comparaciones significativas:

- Insulina basal: Todos los grupos  $p > 0,05$ .
- Insulina 60 min: Todos los grupos  $p > 0,05$ .
- Insulina 120 min: Todos los grupos  $p > 0,05$ .
- Insulina 180 min: Todos los grupos  $p > 0,05$ .

Gráfico 6. Evolución de la insulina plasmática durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de CC.

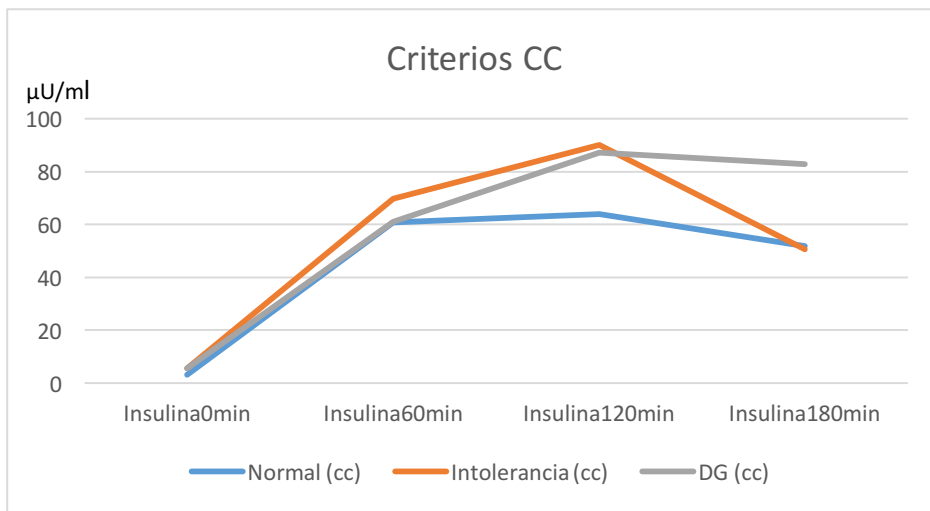


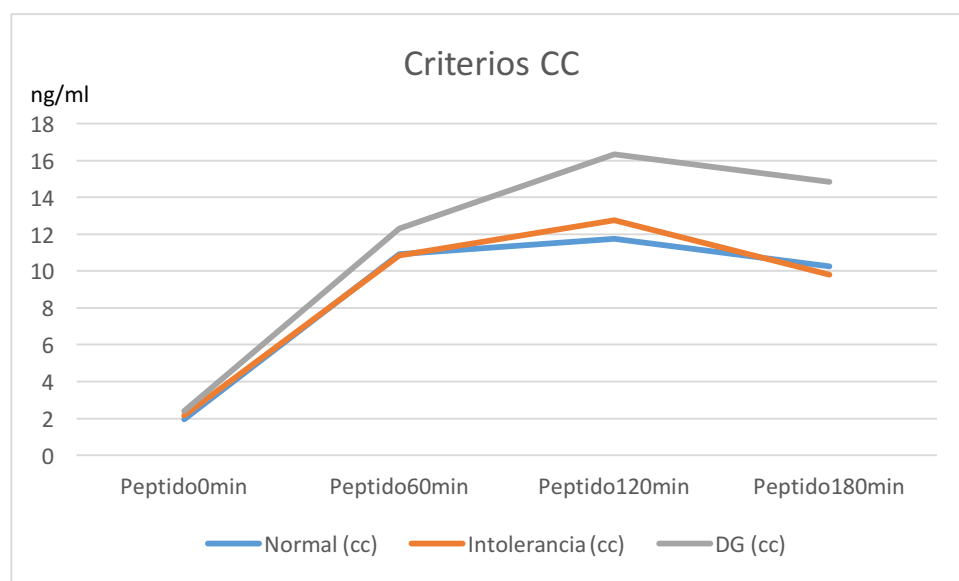
Tabla 7. Evolución del péptido C durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de CC.

	No diabetes gestacional n = 28		Intolerancia a la glucosa n = 10		Diabetes Gestacional n = 21		p
	Media	(DE)	Media	(DE)	Media	(DE)	
Péptido C basal	2,0a	0,8	2,2a	0,7	2,4a	1,1	0,22
Péptido C 60 min	10,9a	4,0	10,9a	3,9	12,3a	3,1	0,39
Péptido C 120 min	11,8a	4,3	12,7 a,b	3,9	16,4b	4,2	< 0,05
Péptido C 180 min	10,3a	5,3	9,8a	3,5	14,8b	5,7	< 0,05

Test de ANOVA. Contraste post hoc, test Scheffe. Comparaciones significativas:

- Péptido C basal: Todos los grupos  $p > 0,05$ .
- Péptido C 60 min: Todos los grupos  $p > 0,05$ .
- Péptido C 120 min: Grupo no DG vs DG  $p = 0,002$ .
- Péptido C 180 min: Grupo intolerancia vs DG  $p = 0,050$ . Grupo no DG vs DG  $p = 0,014$ .

Gráfico 7. Evolución del péptido C durante la SOG. Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de CC.



## HAPO:

Mirando sólo el valor de glucemia basal igual o superior a 92 mg/dL: se diagnosticarían 15 pacientes de 59 (25,4%). Al ser un criterio que utiliza una prueba de SOG de 75g, no se puede aplicar en este estudio porque los datos han sido obtenidos mediante una SOG de 100g.

## 4.4 ESTUDIO DE POSIBLES FACTORES RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO DE DG

A continuación estudiamos diferentes factores que en la literatura están relacionados con la diabetes gestacional para comprobar si dicha relación se cumple en nuestra muestra.

### PESO RECIEN NACIDO Y SEXO:

En cuanto al peso y el sexo del neonato, el 50,9% fueron varones con un peso medio de  $3469 \pm 703,3$  g, mientras que en el caso de las mujeres (49,1%) el peso medio fue de  $3108,6 \pm 651,7$ g, siendo la diferencia de peso entre sexos estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

### EDAD MATERNA Y DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la categoría diagnóstica de DG y la media de edad de las gestantes, aplicando los criterios NDDG.

Tabla 8. Edad materna y diagnóstico de DG

		N	Edad media	DE	p
Diagnóstico	No diabetes gestacional	34	30,9a	6,2	0,248
	Intolerancia a la glucosa	14	32,7a	6,0	
	Diabetes Gestacional	11	34,5a	6,6	

### CONCENTRACIÓN DE LEPTINA Y DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la categoría diagnóstica de DG y la concentración media de leptina de las gestantes, aplicando los criterios NDDG.

Tabla 9. Leptina y diagnóstico de DG

		N	Leptina (concentración media)	DE	p
Diagnóstico	No diabetes gestacional	34	34,4a	20,3	0,013
	Intolerancia a la glucosa	14	44,2a	27,0	
	Diabetes Gestacional	11	27,7b	28,5	

Test de Kruskal Wallis. Contraste post hoc. Comparaciones significativas: Grupo no DG vs DG  $p = 0,013$ . Grupo Intolerante vs DG  $p = 0,013$

### ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

No se pudo recoger datos del peso en todas las pacientes, con lo que hubo 9 pérdidas para la realización del IMC. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la categoría diagnóstica de DG y la media de IMC de las gestantes, aplicando los criterios NDDG.

Tabla 10. IMC y diagnóstico de DG

		N	IMC media	DE	p
Diagnóstico	No diabetes gestacional	23	26,4a	4,9	0,480
	Intolerancia a la glucosa	14	24,5a	4,2	
	Diabetes Gestacional	9	26,1a	5,3	

### CORRELACIÓN ENTRE LA LEPTINA Y EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Se midió la concentración media de leptina que fue de  $35.5 \pm 23.9$  mg/dL. Esta se correlacionó significativamente con el IMC ( $r=0.401$ ,  $p<0.05$ ).

### HOMA-IR y DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la categoría diagnóstica de DG y la media de HOMA-IR, aplicando los criterios NDDG.

Tabla 11. HOMA-IR y diagnóstico de DG

		N	HOMA-IR media	DE	p
Diagnóstico	No diabetes gestacional	34	0,68a	0,57	0,005
	Intolerancia a la glucosa	14	3,34b	7,06	
	Diabetes Gestacional	11	1,30b	1,30	

Test de Kruskal Wallis. Contraste post hoc. Comparaciones significativas: Grupo no DG vs intolerante  $p=0,002$ . Grupo no DG vs DG  $p = 0,005$ .

### PESO AL NACER DEL RECIEN NACIDO Y DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL:

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la categoría diagnóstica de DG y la media del peso al nacer del recién nacido, aplicando los criterios NDDG.

Tabla 12. Peso al nacer del recién nacido y diagnóstico de DG

		N	Peso RN media	DE	p
Diagnóstico	No diabetes gestacional	34	3404,7a	507,1	0,223
	Intolerancia a la glucosa	14	3257,1a	903,2	
	Diabetes Gestacional	11	2987,3a	871,3	

## VÍA DE PARTO Y DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la categoría diagnóstica de DG y la vía de parto, aplicando los criterios NDDG.

Tabla 13. Vía de parto y diagnóstico de DG

	N	Vía vaginal	Cesárea	Instrumental	p
No diabetes gestacional	34	26a	4b	4b	< 0,05
Intolerancia a la glucosa	14	8a	6a	0a	
Diabetes gestacional	11	5a	5a	1a	

Test de Chi Cuadrado. Contraste post hoc. Comparaciones significativas: Todos los grupos de intolerancia y diabetes gestacional y grupos no DG: vía vaginal vs cesárea y vía vaginal vs instrumental  $p < 0,05$ .

Podemos calcular que en los casos de no diabetes gestacional, el 76,5% fueron partos por vía vaginal, siendo el 11,8% por cesárea y el otro 11,8% fue por parto instrumental. Mientras que en los casos de diabetes gestacional, el 45,5% dieron a luz por vía vaginal, así como el otro 45,5% fueron por cesárea.

### **GEMELARIDAD:**

Por otro lado hemos estudiado los 6 casos que presentaron gemelaridad para ver si conlleva una mayor tasa de diabetes gestacional así como de complicaciones.

La edad media de las 6 mujeres estudiadas fue de  $33,8 \pm 3,7$  años. La edad gestacional media fue las  $36,5 \pm 0,5$  semanas. El 66,7% de los casos fueron parto por cesárea a las 36,5 semanas, siendo el otro 33,3% parto por vía vaginal.

En cuanto al sexo de los neonatos, en el caso del primer recién nacido el 66,7% fueron varones y en el del segundo recién nacido el 83,3% fueron mujeres. Por otro lado, si analizamos el peso en relación con el sexo se puede observar que los varones tuvieron un peso medio de 2768 g ( $\pm 548,1$  g de desviación estándar, una mediana de 2470 g) mientras que las mujeres tuvieron un peso medio de 2517,1 g ( $\pm 420$  g de desviación estándar, una mediana de 2610 g).

Solo hubo 1 caso con diabetes gestacional de las 6 mujeres con embarazo gemelar.

## 5. DISCUSIÓN

La diabetes gestacional es una enfermedad producida por una situación de insulinoresistencia durante el embarazo. Se producen diversos cambios fisiopatológicos durante la gestación que favorecen esta situación hiperglucémica conforme va avanzando el embarazo. Esto se debe a que las hormonas relacionadas con la gestación como el estrógeno, progesterona, cortisol y lactógeno placentario aumentan y producen una situación de resistencia a la insulina por cambios en el receptor post-insulina. Este proceso empieza entre la semana 20 y 24 del embarazo y es por esta razón que se realiza el test diagnóstico de la SOG entre las 24 y 28 semanas de gestación.<sup>23</sup> Esta fisiopatología se ve reflejada en las curvas de glucemia, insulina y péptido C resultantes a partir de los valores obtenidos en la prueba de SOG realizadas a nuestras pacientes.

En nuestro estudio las pacientes con diabetes gestacional tenían más edad que las pacientes de los otros dos grupos. Además sabemos que la edad es un factor que favorece la aparición de diabetes en el embarazo, sin embargo en nuestro estudio no salió estadísticamente significativo por ser una población muy homogéneamente envejecida.

Otro factor a tener en cuenta es el antecedente de diabetes gestacional en embarazos previos. En nuestro estudio no se recogió como variable para analizar su relación con la diabetes gestacional ya que dicha relación es muy conocida en la literatura sobre la DG.

Está reconocido que la multiparidad es un factor de riesgo de padecer diabetes gestacional. En nuestro caso, solo el 45,5% de las diagnosticadas fueron múltiparas.

Sobre la elección de criterios diagnósticos para la diabetes gestacional, se puede observar que al emplear criterios más estrictos, como es el caso del NDDG, la prevalencia es más baja frente a si aplicásemos los criterios de Carpenter y Coustan en los que la prevalencia de la diabetes gestacional sería desmedida. En nuestro estudio, las pacientes diagnosticadas aplicando los criterios de CC supusieron un 35,6% de la muestra mientras que con los criterios de la NDDG solo se diagnosticaron un 18,6%. Con lo cual, pudimos ver que si se empleasen los criterios de CC un tercio de las pacientes serían enfermas, haciendo que aumenten los embarazos considerados como patológicos. Esto es muy importante porque no solo implica una menor tasa de diagnósticos, sino también una reducción en los costes sanitarios derivados de las medidas terapéuticas necesarias. Por dicha razón, la Sociedad Española de Endocrinología y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia recomiendan el uso de los criterios de la NDDG.<sup>3,6</sup>

El estudio HAPO fue el primero que valoró a partir de qué valor glucémico podían aparecer complicaciones en el feto. Sin embargo, dicho estudio utiliza cifras menos estrictas y considera la SOG positiva para el diagnóstico de DG con un solo valor alterado. Por lo tanto, aplicar dicho sistema diagnóstico implicaría una mayor prevalencia y por consiguiente una mayor sobrecarga asistencial. De este modo, para poder emplearlo en España se debería adaptar los valores diagnósticos a nuestra población de base.

Si analizamos las curvas resultantes tras los análisis estadísticos, podemos ver que las curvas de glucosa, tanto con los criterios NDDG como los criterios de CC, siguen una progresión acorde a la fisiopatología ya que los mayores valores se encuentran en las pacientes diagnosticadas de diabetes gestacional. Sin embargo, cuando analizamos la curva de la secreción de insulina a los 120 minutos vemos que hay mayores valores en el grupo de las intolerantes, aplicando ambos criterios. Esto puede indicar que las pacientes con intolerancia a la glucosa presentan ya un deterioro en la sensibilidad a la insulina pero todavía no ha empezado el deterioro en la secreción de insulina. Además, puede implicar que es una condición temprana que conlleva también complicaciones neonatales (2 casos de macrosomía dentro del grupo de las intolerantes a la glucosa). Por todo ello, se ha propuesto también considerar a la intolerancia a la glucosa como un factor de riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 a largo plazo.<sup>22</sup>

También se midió el péptido C ya que es un valor más fiable que la insulina y que nos permite medir la secreción de insulina mejor al tener una vida media más larga que la insulina (20-30 minutos frente a 3-5 minutos de la insulina). Y además se encuentra en una concentración 5 veces mayor en el sistema circulatorio.<sup>18</sup> Es por ello que al estudiar las curvas de péptido C vemos que los mayores valores corresponden al grupo de pacientes con diabetes gestacional, lo que hace más valorable nuestro diagnóstico al ser un parámetro más fiable de la secreción de insulina.

De los recién nacidos, solo 4 de ellos fueron macrosómicos, es decir, tuvieron un peso de 4000g o mayor (6,8%). 2 de estos casos corresponden a madres que fueron diagnosticadas como intolerantes a la glucosa y los otros dos casos fueron en mujeres sin diabetes gestacional. Por lo tanto podemos ver que en las madres con diabetes gestacional, el buen control metabólico durante el embarazo ha permitido evitar esta complicación. Lo que tenemos que plantearnos por otro lado es si nos estamos pasando con dicho control porque los recién nacidos de las madres diabéticas llegaron a tener incluso bajo peso al nacer (18,2%).

En cuanto a la vía de parto, en las pacientes diagnosticadas de diabetes gestacional se observó que alrededor de 45% fueron por cesárea. Esto nos podría hacer dudar de la causa de su indicación ya que hemos dicho que los hijos de estas madres no cumplieron criterios de macrosomía. Sin embargo, en dos de los casos la indicación fue por anomalías en la frecuencia cardíaca fetal. Otro caso fue por presentación de nalgas, así como otro por desproporción fetopélvica. Y el último caso se hizo cesárea por CIR, Doppler patológico y prolapso de cordón.

La limitación que surgió en nuestro estudio fue que solo pudimos hacer la SOG de 100g con lo cual no pudimos estimar la prevalencia real de DG con los criterios HAPO ya que dichos criterios requieren una SOG de 75g y determinación de glucemia basal, a la hora y a las 2 horas. Además considera la prueba positiva cuando sale un único valor alterado, sea basal, en la 1ª o en la 2ª hora tras la SOG. Por lo tanto nuestros valores fueron aproximados ya que no se realizaron con el método adecuado.

### Gemelaridad:

De la muestra estudiada, 6 casos fueron embarazos gemelares. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), la tasa de gemelaridad en España en el año 2014 fue de 2,3%. De esos 6 casos, 4 de ellos fueron resultado de técnicas de reproducción asistida y es por ello que la tasa en nuestra muestra era tan elevada.

Se observó que según los criterios de CC, el 33,3% presentó diabetes gestacional y otro 33,3% intolerancia a la glucosa en el embarazo. Sin embargo, al aplicar los criterios NDDG, que son los que actualmente se usan en los hospitales españoles, solo hubo 1 caso con diabetes gestacional de las 6 mujeres que esperaban gemelos (16,7%). Comparando dicha media con la de las mujeres con gestación única diagnosticadas de DG vemos que son muy aproximadas, por lo que no parece que haya ninguna predisposición a la diabetes gestacional por ser un embarazo gemelar.

Finalmente, con los criterios HAPO se vio que el 66,7% serían diagnosticadas con diabetes gestacional si se aplicaran dichos criterios.

### ALTERNATIVAS A LA SOG: desayuno estandarizado, hemoglobina glicosilada y fructosamina.

Hay casos en los que la prueba de sobrecarga oral no se puede completar debido a que la paciente vomita durante ella y por lo tanto no es valorable. Se puede volver a intentar una segunda vez pero si esa segunda vez también vomita lo que tenemos que plantearnos es buscar alguna alternativa.

Desde algunos grupos se ha propuesto la realización de un desayuno estandarizado para poder diagnosticar la diabetes gestacional en aquellos casos en los que la prueba de sobrecarga oral ha sido imposible de realizar.<sup>16</sup>

Con esta alternativa lo que se quiere plantear es el empleo de un desayuno que contenga el mismo valor calórico que la solución de 100g de glucosa. Un ejemplo de desayuno que hay en la literatura sería: una ración de leche con cereales, una tostada con mantequilla y una taza de té. Todo ello contendría 45g de carbohidratos, 10g de proteína y 9g de grasa. Una de las ventajas que plantearía esta prueba es que sería más fisiológica que la SOG ya que en definitiva la SOG es un test de estrés mientras que con el desayuno estás valorando la respuesta normal de la embarazada ante la ingesta de comida. Sin embargo, a día de hoy no está estandarizado porque no hay ninguna pauta en concreto que defina el tipo de alimento ni la cantidad.<sup>16</sup>

Por otro lado, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es un herramienta muy usada en el control de los pacientes con diabetes mellitus ya sea de tipo 1 como de tipo 2. Actualmente hay muchos estudios cuyo objetivo es valorar si este parámetro sería útil para el diagnóstico de la diabetes gestacional al tener una variación biológica menor, una mayor reproducibilidad, mejor estabilización de la muestra y la no necesidad de ayuno ni tolerancia digestiva con respecto a la SOG<sup>20</sup>. Sin embargo, el tiempo de vida de los eritrocitos se reduce durante el



embarazo por lo que se reduce también la glicación de los nuevos eritrocitos.<sup>19</sup> Además otro problema que se nos plantea es la falta de puntos de corte para diagnosticar la DG, así como la insuficiente sensibilidad y especificidad de la prueba por si sola para el diagnóstico<sup>20</sup>, aunque es más fiable cuando se valora conjuntamente con la SOG.

Finalmente, la fructosamina es otra herramienta para el control glucémico de los pacientes con diabetes. Tiene una vida media menor que la de la HbA1c, determinando la media de glucosa de las 2 o 3 semanas anteriores. Puede medirse en cualquier momento del día porque no se ve alterada por la toma de alimentos.<sup>21</sup> Sin embargo, de momento solo se plantea su uso para el control glucémico durante la gestación.

## **6. CONCLUSIONES**

- 1) En la fisiopatología de la diabetes gestacional está implicada la resistencia a la insulina, como se ha visto reflejado en el perfil de las sobrecargas orales de glucosa patológicas.
- 2) La prevalencia de DG es extremadamente dependiente del criterio diagnóstico aplicado.
- 3) Hay que adoptar criterios diagnósticos que no supongan una incidencia epidémica.
- 4) Existen alternativas a la SOG en casos de intolerancia a la prueba, pero con menor validez universal.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Farrar D, Duley L, Medley N, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1.. doi: 10.1002/14651858.CD007122.pub3.
2. Cabero-Roura L, González-González N, Cerqueira-Dapena MJ, Domenech-Martinez E, Mozas-Moreno J, Navarro-Téllez P, et al. Diabetes y embarazo. Documentos consenso SEGO 2004; p. 125 – 162. Disponible en: <http://www.sego.es/Content/pdf/diabetesembarazo.pdf>
3. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE): Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Asociación Española de Pediatría (Sección de Neonatología). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo (3a edición). *Av Diabetol.* 2006;22:7387.
4. Petraglia F, D'Antona D. Maternal endocrine and metabolic adaptation to pregnancy. In UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate [Updated on September 30, 2015] [Accessed on February 15, 2016] <http://www.uptodate.com/contents/maternal-endocrine-and-metabolic-adaptation-to-pregnancy>
5. Carrillo-Badillo MP, Naveiro-Fuentes M, Malde-Conde FJ, García-Mandujano R, Calpena-García A, Puertas-Prieto A. Diagnóstico de la diabetes durante la gestación [Internet]. 2012. [actualizado 28 mayo 2014]. Disponible en: [http://www.hvn.es/servicios\\_asistenciales/ginecologia\\_y\\_obstetricia/ficheros//actividad\\_docente\\_e\\_investigadora/curso\\_de\\_actualizacion\\_en\\_obstetricia\\_y\\_ginecologia/curso\\_2014/obstetricia/diagnostico\\_de\\_diabetes\\_gestacional.pdf](http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros//actividad_docente_e_investigadora/curso_de_actualizacion_en_obstetricia_y_ginecologia/curso_2014/obstetricia/diagnostico_de_diabetes_gestacional.pdf)
6. López-Álvarez-Muiño XL, Modroño-Freire MJ, Gestoso-Lamazares T, García-Soldán FJ, Plana-Pintos R, Malo-García F, et al. Diabetes Gestacional. *Fisterra* [Actualizado 04 mayo 2015, Ultimo acceso 19 febrero 2016]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/diabetes-gestacional/>
7. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care.* 2016; 39(Suppl 1):S13-22.
8. Ricart W, Lopez J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Spanish group for the study of the impact of Carpenter and Coustan GDM thresholds. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetología.* 2005; 48:1135- 41.
9. Alvariñas JH, Salzberg S. Diabetes y embarazo [Internet]. *Separata Laboratorios Montpellier.* 2003; 2-22
10. Garcia C. Diabetes mellitus gestacional. *Medicina interna de México* 2008; 24(2): 148-56.
11. Homko, C., Sivan, E., Chen, X., Reece, E. A., Boden, G. Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001; 86(2): 568-573.
12. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: S112-9.
13. Abenza-Campuzano J. Cribado de diabetes gestacional con test de O'Sullivan. *Actualización en Medicina de Familia,* 2015; 11(2):103-105.

14. Desimone ME, Weinstock RS. Pancreatic Islet Function Tests. 2013. [Updated 2015 Oct 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278985/>
15. Castaño-López MA. Diabetes gestacional: obtención de un protocolo de actuación que permita realizar un mejor diagnóstico de la enfermedad [Tesis doctoral]. Huelva: Universidad de Huelva. Facultad de Biología. Departamento de Biología Ambiental y Salud Pública. 2015.
16. Roberts RN, McManus J, Dobbs S, Hadden DR. A standardised breakfast tolerance test in pregnancy: comparison with the 75 g oral glucose tolerance test in unselected mothers and in those with impaired glucose tolerance. *The Ulster Medical Journal*. 1997;66(1):18-23.
17. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, Gude F, García F, De Francisco A et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*. 2013; 13 (1): 1-10. doi: 10.1186/1472-6823-13-47
18. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine*. 2013;30(7):803-817. doi:10.1111/dme.12159.
19. Ryu AJ, Moon HJ, Na JO, Kim YJ, Kim SJ, Mo SI et al. The Usefulness of the Glycosylated Hemoglobin Level for the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in the Korean Population. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2015;39(6):507-511. doi:10.4093/dmj.2015.39.6.507.
20. Renz PB, Cavagnoli G, Weinert LS, Silveiro SP, Camargo JL. HbA1c Test as a Tool in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *PloS one*. 2015;10(8):e0135989. doi:10.1371/journal.pone.0135989
21. Ayyappan S, Philips S, Kumar CK, Vaithyanandane V, Sasikala C. Serum fructosamine a better indicator than glycated hemoglobin for monitoring gestational diabetes mellitus. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. 2015;7(Suppl 1):S32-S34. doi:10.4103/0975-7406.155786.
22. Yang SJ, Kim TN, Baik SH, Kim TS, Lee KW, Nam M, et al. Insulin secretion and insulin resistance in Korean women with gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2013;28(3):306-313. doi:10.3904/kjim.2013.28.3.306.
23. Al-Noaemi MC, Shalayel MHF. Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus: The Past, the Present and the Future. *Gestational Diabetes*, 2001; p. 91-114. Available from: <http://www.intechopen.com/books/gestationaldiabetes/pathophysiology-of-gestational-diabetes-mellitus-the-past-the-present-and-the-future>